



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

SAINT DENIS, le 12 AOUT 1997

Monsieur le Titulaire de
l'Autorisation de Mise sur le Marché
Laboratoires SOLYMES
1 Terrasse Bellini
92910 PARIS LA DEFENSE

Références à rappeler :



**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
RECTIFICATIF**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

VU le livre V du code de la santé publique, notamment les articles L.601 et R.5128
à R.5140 et R. 5143-5-1 à R. 5143-5-5 ;

VU l'autorisation de mise sur le marché validée octroyée le 31 janvier 1996

aux laboratoires SOLYMES

pour la spécialité pharmaceutique :

- LUTERAN 5 mg, comprimé

VU l'avis de la commission prévu à l'article R. 5140 du code de la santé publique ;

DECIDE

ARTICLE 1er.

ABROGER

Les annexes I, II et III de l'Autorisation de Mise sur le Marché du 31 janvier 1996.



REPLACER PAR :

ANNEXES I, II et III ci-jointes.

ARTICLE 2. - La présente décision est notifiée à l'intéressé.

FAIT A ST DENIS, le

12 AOÛT 1997

LE DIRECTEUR GENERAL
DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

Pour le Directeur Général



Le Pharmacien Inspecteur
Arielle NORTH
Coordination Affaires Réglementaires

P.J. : 3 annexes



ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

LUTERAN 5 mg, comprimé

12 AOUT 1997



2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ACETATE DE CHLORMADINONE 5,000 mg

Lactose monohydraté

Amidon de pomme de terre

Polyvidone K 30

Saccharose

Talc

Stéarate de magnésium

Polysorbate 80

Erythrosine sodique (E 127)

pour un comprimé de [REDACTED]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

4.2 Posologie et mode d'administration**RESERVE A L'ADULTE.**

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune :
2 comprimés par jour en une ou 2 prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.

[REDACTED]

- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 2 comprimés pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : 1 à 2 comprimés par jour pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour.
- Endométriose (traitement continu) : 2 comprimés par jour.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Accidents thrombo-emboliques en évolution
- Altérations graves de la fonction hépatique
- Hémorragies génitales non diagnostiquées

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

- Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.
- Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.
- Bien qu'aucun risque thrombo-embolique ni métabolique n'ait jamais été observé, il ne peut être totalement écarté.
La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants :
 - .troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine,
 - .accidents thrombo-emboliques,
 - .céphalées importantes.
- En cas d'antécédents ou de facteurs de risques thrombo-emboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas et l'avis d'un spécialiste pourra être demandé.



Précautions d'emploi :

- En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic.
- En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose.

En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.

- Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.
- Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ; barbituriques, griséofulvine ; rifabutine ; rifampicine. Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du progestatif pendant le traitement par inducteur et après son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

- GROSSESSE :

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés au début de la grossesse alors que celle-ci n'est pas connue.

Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins, voire non androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).

- ALLAITEMENT :

La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines



4.8 Effets indésirables

- Modifications des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.
- Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Possibilité d'ictère cholestatique et de prurit.
- Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux.

4.9 Surdosage

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

HORMONES/PROGESTATIFS

(G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles)

L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes :

- action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle,
- administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action antigonadotrope modérée. Comme les autres progestatifs de cette classe, action antiestrogène.
- absence d'effet androgénique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de chlormadinone est bien absorbé par voie orale. L'étude pharmacocinétique réalisée après administration d'une prise unique indique que le taux plasmatique maximal est atteint entre 2 et 3 heures. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 36 heures.

Les données de la pharmacocinétique réalisée chez la femme par voie injectable prouvent l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

L'incubation in vitro d'acétate de chlormadinone et de microsomes hépatiques humains conduit à la formation d'un métabolite principal 3 B-hydroxylé.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités



6.2 Durée de conservation

5 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

Plaquette thermoformée en PVC/Aluminium de 10 ou 12 comprimés.

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

306 332-0: 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
337 227-4: 12 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
337 995-1: 24 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires SOLYMES
1, Terrasse Bellini
92910 PARIS LA DEFENSE Cedex

10. DATE D'APPROBATION/REVISION



ANNEXE II
NOTICE

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

a) DENOMINATION

LUTERAN 5 mg, comprimé

b) COMPOSITION QUALITATIVE/COMPOSITION QUANTITATIVE

ACETATE DE CHLORMADINONE 5 mg

Excipients: Lactose monohydraté, Amidon de pomme de terre, Polyvidone K 30, Saccharose, Talc, Stéarate de magnésium, Polysorbate 80, Erythrosine sodique (E 127).

pour un comprimé de 120 mg

c) FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé - Boîtes de 10, 12 et 24

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

HORMONES/PROGESTATIFS
(G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles)

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

Laboratoires SOLYMES
1, Terrasse Bellini
92910 PARIS LA DEFENSE Cedex

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Laboratoires CASSENNE
17, route de Pontoise
95520 OSNY



2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT (INDICATIONS THERAPEUTIQUES)

Ce médicament est préconisé dans les troubles gynécologiques suivants :

- irrégularités du cycle,
- troubles précédant les règles et règles douloureuses,
- douleurs des seins,
- cycle artificiel en association avec un estrogène,
- endométriose (présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus),
- hémorragies fonctionnelles et saignements en rapport avec des fibromes.

3. ATTENTION !

a) DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT (CONTRE-INDICATIONS)

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Phlébite ou embolie pulmonaire en cours.
- Maladies graves du foie
- Saignements génitaux non diagnostiqués.

*EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN
OU DE VOTRE PHARMACIEN*

b) MISES EN GARDE SPECIALES

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si des saignements génitaux surviennent sous traitement, en dehors des règles, il faut demander un avis à votre médecin.

En cas d'apparition de maux de tête importants et inhabituels, de troubles de la vision, ou d'accidents thrombo-emboliques, il convient d'arrêter le traitement et de consulter votre médecin.

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

Un examen médical complet avant et régulièrement en cours de traitement est conseillé.

Prévenir votre médecin en cas d'antécédents thrombo-emboliques, d'infarctus du myocarde, de maladie des seins, de maladie vasculaire cérébrale, de maladie veineuse, de diabète ou d'allaitement.

*EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE
VOTRE PHARMACIEN.*



d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN notamment la prise de médicaments anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), de barbituriques, de griséofulvine, de rifabutine, et de rifampicine.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Prévenir votre médecin en cas de grossesse ou d'allaitement.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**g) SPORTIFS****h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS**

Erythrosine sodique (E 127)

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT**a) POSOLOGIE****RESERVE A L'ADULTE.**

- Troubles gynécologiques (irrégularité du cycle, troubles précédant les règles et douleurs des règles, douleurs des seins) : 2 comprimés par jour en 1 ou 2 prises du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 2 comprimés par jour pendant les 12 derniers jours du traitement par estrogène.
- Hémorragies fonctionnelles et saignements en rapport avec des fibromes : 1 à 2 comprimés pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour.
- Endométriose (traitement continu) : 2 comprimés par jour.

Toutefois, la durée du traitement peut être modifiée par votre médecin.

Dans tous les cas, se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.



- c) **FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE**
- d) **DUREE DU TRAITEMENT**
- e) **CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE**

- f) **CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE**

En cas d'oubli d'un comprimé, continuez normalement votre traitement et signalez-le à votre médecin.

- g) **RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE**

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS (EFFETS INDESIRABLES)

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES ENTRAÎNER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

Modification des règles, absence de règles, saignements entre les règles.

Dans certains cas rares, il est possible que surviennent : une aggravation des symptômes en rapport avec des troubles veineux des membres inférieurs (jambes lourdes), une jaunisse, des démangeaisons.

Exceptionnellement peuvent exister prise de poids, troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil.

SIGNEZ A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

6. CONSERVATION

- a) **NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**
- b) **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**
- c) **MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE



ANNEXE III**ETIQUETAGE****DENOMINATION****LUTERAN 5 mg, comprimé****COMPOSITION QUALITATIVE/COMPOSITION QUANTITATIVE**

ACETATE DE CHLORMADINONE 5 mg
pour un comprimé de 120 mg

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé - Boîtes de 10, 12 et 24

LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE

Erythrosine sodique (E 127)

INDICATIONS THERAPEUTIQUES**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS**MISES EN GARDE SPECIALES****PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU
DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS**

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

Laboratoires SOLYMES
1, Terrasse Bellini
92910 PARIS LA DEFENSE Cedex

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Laboratoires CASSENNE
17, route de Pontoise
95520 OSNY

MEDICAMENT AUTORISE N°**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

NUMERO DE LOT DE FABRICATION**DATE LIMITE D'UTILISATION**